

AN 2000-641022 [62] WPIDS

DNC C2000-193162

TI Preparation of p-boronophenylalanine derivatives used for neutron capture therapy comprises reaction of aromatic amino acid derivatives and pinacolboran in presence of palladium catalyst and trialkylamine.

DC B03

PA (AJIN) AJINOMOTO KK

CYC 1

PI JP 2000212185 A 20000802 (200062)* 6p <—

ADT JP 2000212185 A JP 1999-7974 19990114

PRAI JP 1999-7974 19990114

AN 2000-641022 [62] WPIDS

AB JP2000212185 A UPAB: 20001130

NOVELTY - Preparation of p-boronophenylalanine derivatives (III) comprises reaction of aromatic amino acid derivatives (I) and pinacolboran (II) in the presence of a palladium catalyst and a trialkylamine.

DETAILED DESCRIPTION - Preparation of p-boronophenylalanine derivatives of formula (III) comprises reaction of aromatic amino acid derivatives of formula (I) and pinacolboran of formula (II) in the presence of a palladium catalyst and a trialkylamine.

An INDEPENDENT CLAIM is included for p-boronophenylalanine prepared by hydrolysis of pinacol residue and deprotection of amino and carboxyl groups within (III).

R1 = amino protecting group;

R2 = H or an amino protecting group;

R3 = 1-7C alkyl or 7-8C aralkyl;

X = I, Br, Cl or trifluoromethanesulfonyloxy; or

R2+R3 = methyl (sic) or carbonyl.

USE - For neutron capture therapy.

ADVANTAGE - Effective introduction of boron atom in phenylalanine derivatives.

Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-212185

(P2000-212185A)

(43) 公開日 平成12年8月2日 (2000.8.2)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 F 5/02		C 0 7 F 5/02	C 4 H 0 3 9
B 0 1 J 23/44		B 0 1 J 23/44	X 4 H 0 4 8
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平11-7974

(22) 出願日 平成11年1月14日 (1999.1.14)

(71) 出願人 000000066

味の素株式会社

東京都中央区京橋1丁目15番1号

(72) 発明者 山本 嘉則

宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 (番地なし) 東北大学理学部内

(72) 発明者 中村 浩之

宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 (番地なし) 東北大学理学部内

Fターム (参考) 4H039 CA91

4H048 AA01 AA02 AC90 VA20 VA22

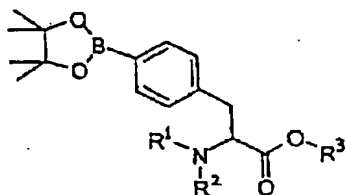
VA30 VA77 VB10

(54) 【発明の名称】 パラボロノフェニルアラニン誘導体の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】パラボロノフェニルアラニン誘導体の製造において、ホウ素原子を効率的に導入する製法の提供。

【解決手段】保護された芳香族アミノ酸誘導体から、パラジウム触媒とアミンの存在下、ピナコールボランと反応させる一般式3の化合物の製造方法。



(3)

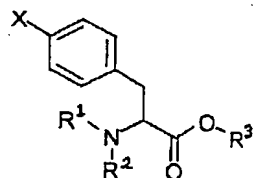
[R¹はアミノ基の保護基、R²は水素又はアミノ基の保護基を、R³はC1~7のアルキル基又はC7~8のアラルキル基、Xはヨウ素、臭素、塩素又はトリフルオロメタンスルホンイルオキシ基あるいはR²とR³は一体となってメチル基又はカルボニル基を示す。]

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)

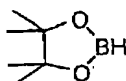
【化1】



(1)

【式中、 R^1 はアミノ基の保護基を示し、 R^2 は水素原子又はアミノ基の保護基を示し、 R^3 は炭素数1～7のアラルキル基又は炭素数7～8のアラルキル基を示し、Xはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。あるいは R^2 と R^3 は一体となってメチル基又はカルボニル基を示す。】で表される芳香族アミノ酸誘導体を、パラジウム触媒及びトリアルキルアミンの存在下、下記一般式(2)

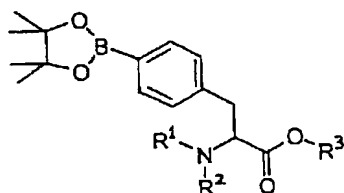
【化2】



(2)

で表されるピナコールボランと反応させることを特徴とする、下記一般式(3)

【化3】



(3)

【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同じ意味を示す。】で表されるパラボロノフェニルアラニン誘導体の製造方法。

【請求項2】 R^2 が水素原子又はベンジル基であり、 R^3 がベンジル基である請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 R^2 と R^3 が一体となったメチル基である請求項1記載の製造方法。

【請求項4】 請求項1記載の製造方法により製造された一般式(3)で表されるパラボロノフェニルアラニン誘導体を用い、ピコナール残基の加水分解、並びにアミノ基及びカルボキシル基の脱保護を行うことにより製造される、パラボロノフェニルアラニン。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、中性子捕捉療法に用いられているパラボロノフェニルアラニンの製造方法に関する。

2

【0002】

【従来の技術】近年、中性子捕捉療法によるガン治療が注目されている。中性子捕捉療法はホウ素10同位体を選択的にガン細胞へ取り込ませ、熱速度の中性子を照射して起こる核反応でガンを致死させるものである。

【0003】この様な目的で臨床にて使用される有機ホウ素化合物としてパラボロノフェニルアラニンがあるが、ホウ素10同位体が高価であるにも関わらず、基質へホウ素を効率よく導入する方法がなく、その開発が望まれている。

【0004】近年、本発明者らは芳香族アミノ酸誘導体へ、ジボラン化合物を用いてホウ素を導入し、パラボロノフェニルアラニンを合成する有用な方法を発見している(山本嘉則ら、J. Org. Chem. (1998) 63 7529-7530)。しかし、原料となるジボラン化合物が高価であるうえ、このジボラン化合物をホウ素10同位体で合成すると更に高価なものとなる。更に、ジボラン化合物では使用されるホウ素の半分が無駄になるため、より効率的な導入方法が求められていた。

【0005】

【本発明が解決しようとする課題】本発明は、中性子捕捉療法で有用なパラボロノフェニルアラニンの誘導体を合成するにあたり、高価なホウ素10同位体を効率的に基質へ導入する、工業的に有用な方法を提供することを目的とする。

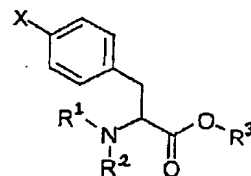
【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の問題点を解決すべく鋭意検討を行った結果、特定の芳香族アミノ酸誘導体をパラジウム触媒とトリアルキルアミンの存在下、ピナコールボランと反応させると、効率的にホウ素を基質へ導入することが出来ることを見出し、本発明を完成させた。ピナコールボランはボランから容易に合成することができる。また反応では1原子のホウ素のみが反応に関与するため、高価なホウ素10同位体を効率的に使用できる。

【0007】すなわち本発明には、次の発明が含まれる。

【0008】(i) 下記一般式(1)

【化4】



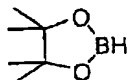
(1)

【式中、 R^1 はアミノ基の保護基を示し、 R^2 は水素原子又はアミノ基の保護基を示し、 R^3 は炭素数1～7のアラルキル基又は炭素数7～8のアラルキル基を示し、Xはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子又はトリフルオロメタ

(3)

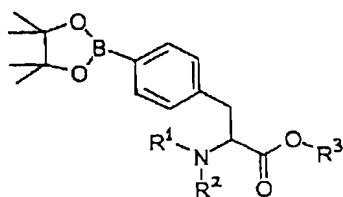
3
ンスルホニルオキシ基を示す。あるいは R^2 と R^3 は一体となってメチル基又はカルボニル基を示す。]で表される芳香族アミノ酸誘導体を、パラジウム触媒及びトリアルキルアミンの存在下、下記一般式(2)

【化5】



で表されるピナコールボランと反応させることを特徴とする、下記一般式(3)

【化6】



(3)

【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同じ意味を示す。】で表されるパラボロノフェニルアラニン誘導体の製造方法。

【0009】(ii) R^2 が水素原子又はベンジル基であり、 R^3 がベンジル基である請求項1記載の製造方法。

【0010】(iii) R^2 と R^3 が一体となったメチル基である請求項1記載の製造方法。

【0011】(iv) 前記の製造方法により製造された一般式(3)で表されるパラボロノフェニルアラニン誘導体を用い、ピコナール残基の加水分解、並びにアミノ基及びカルボキシル基の脱保護を行うことにより製造される、パラボロノフェニルアラニン。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明の原料として用いる上記一般式(1)の芳香族アミノ酸誘導体に於いて、 R^1 はアミノ基の保護基を示す。このようなアミノ基の保護基は当業者であれば適宜選択することができるが、具体例としては、ベンジルオキシカルボニル基、第3ブチルオキシカルボニル基などのウレタン型保護基、ホルミル基、フタロイル基、アシル基、ベンゾイル基などのアシル型保護基等を挙げることができる。これらの保護基は置換基(ハロゲン原子等)を有することもある。

【0013】上記一般式(1)に於いて、 R^2 は水素原子又はアミノ基の保護基を示す。アミノ基の保護基については、前記と同様である。 R^2 がアミノ基の保護基を示す場合、 R^1 と同一であっても異なってもよい。

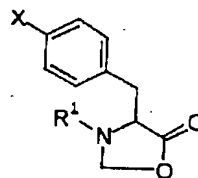
【0014】上記一般式(1)に於いて、 R^3 は炭素数1~7のアルキル基又は炭素数7~8のアラルキル基を示す。これらは当業者であれば適宜選択することができるが、具体例としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基などのアルキル基、ベンジル基などのアラルキル

4
基等があげられる。これらの保護基は置換基(ハロゲン原子やニトロ基等)を有することもある。

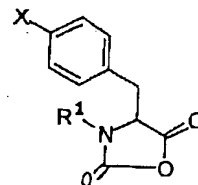
【0015】上記一般式(1)において、 R^2 と R^3 は一体となってメチル基又はカルボキシル基であってもよい。具体的には、下記一般式(4)又は(5)で表される化合物が挙げられる。

【0016】

【化7】



(4)



(5)

【0017】上記一般式(1)において、Xはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。

【0018】一般式(1)のうち、 R^2 が水素原子又はベンジル基であり、 R^3 がベンジル基であるもの、或いは R^2 と R^3 が一体となってメチル基であるものが好ましい。

【0019】また、一般式(1)のうち、Xがヨウ素原子であるものが好ましい。

【0020】本発明の原料として用いる上記一般式

(1)は、天然アミノ酸であるフェニルアラニン又はチロシンから容易に合成することができる。保護基である R^1 と R^2 と R^3 及び脱離基であるXは任意の順番で導入することができる。また、1工程で2以上の置換基が導入される場合もあり得る。Xがヨウ素原子、臭素原子又は塩素原子である場合、フェニルアラニンにヨウ素、臭素又は塩素を反応させて得られる公知化合物のパラヨードフェニルアラニン、パラブロモフェニルアラニン又はパラクロロフェニルアラニンのアミノ基とカルボキシル基を、アミノ酸保護やペプチド合成で一般に用いられる方法(例えば、泉屋信夫ら、"ペプチド合成の基礎と実際"、丸善株式会社、1985年、に記載の方法)で保護することで任意の化合物を合成することができる。Xがトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である場合、チロシンのアミノ基とカルボキシル基をアミノ酸保護やペプチド合成で一般に用いられる方法で保護した後、トリフルオロメタンスルホニルクロライドやトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させることで任意の化合物を合成することができる。

【0021】本発明のもう一方の原料として用いる上記一般式(2)は、ボランから公知の方法(例えば、C. E. Tucker, et. al., J. Org. Chem. (1992) 57 3482-3485に記載の方法)で合成することができる。この基質の反応性は、ホウ素が天然に存在するホウ素であっても、ホウ素10同位体であっても変わることはない。

(4)

5

【0022】本発明ではパラジウム触媒として、2価または0価のパラジウム触媒が使用される。パラジウム触媒の例として、例えばジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)、パラジウム(II)アセテート、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等が挙げられる。これらのパラジウム触媒は溶媒等の付加物を持つ場合もある。反応において使用されるパラジウム触媒は、基質に対して当量以下であり、望ましくは触媒量(0.05~50モル%)の範囲である。

【0023】本発明では反応においてトリアルキルアミンを使用する。トリアルキルアミンとしては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。反応において使用されるトリアルキルアミンは、基質に対して当量以上であり、望ましくは1当量から5当量の範囲である。

【0024】本発明における反応は適当な溶媒中で行うことができるが、望ましくは非プロトン性有機溶媒中で行うのがよい。非プロトン性有機溶媒としては、例えばヘキサン等の炭化水素、四塩化炭素や塩化メチレン等の*

6

*ハロゲン化炭化水素、ジオキサンやジエチルエーテル等のエーテル、アセトン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどが挙げられる。反応は室温から溶媒還流温度で行うことができる。また反応は、望ましくはアルゴンや窒素等の不活性気体環境下で行うのがよい。反応混合物は反応終了後、水を加えることで反応を停止し、任意の有機溶媒を用いて通常の抽出操作で目的物を単離することができる。目的物は場合によってはシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって単離精製することもできる。

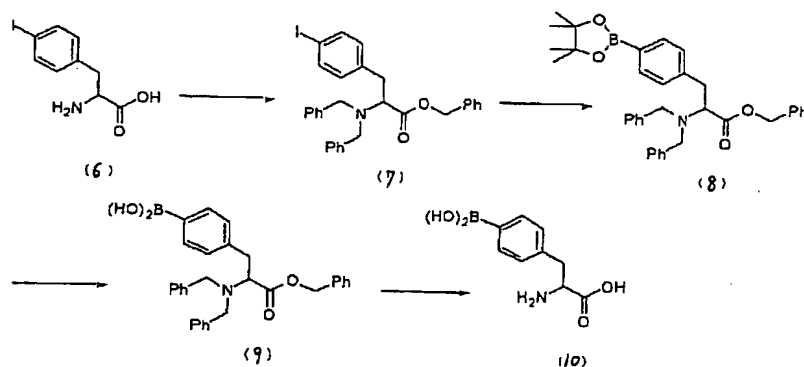
【0025】以上の操作によって得られた上記一般式(3)で示される化合物は、過ヨウ素酸ナトリウム等でアリルホウ酸のピナコールエステルをアリルホウ酸へ加水分解し、任意の方法でアミノ基とカルボキシル基の脱保護を行うことで、容易に中性子捕捉療法に有用なパラボロノフェニルアラニンに導くことができる。これら加水分解工程と脱保護工程の順番は特に限定されない。

【0026】

20 【実施例】以下、実施例により本発明を詳細に説明する。これら実施例は本発明を限定するものではない。

【0027】

【化8】



【0028】＜参考例1＞パラヨードフェニルアラニン3.065グラム(10.53ミリモル)、炭酸ナトリウム5.022グラム(47.38ミリモル)、水100ミリリットルを50℃にて攪拌し、溶液が均一になったら臭化ベンジル4.0ミリリットル(33.70ミリモル)を入れ、130℃で一昼夜還流させた。これを室温に冷却し、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、有機層を減圧濃縮して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=20/1)にて精製し、目的物である上記化合物(7)を3.342グラム(収率57%)得た。

【0029】＜実施例1＞フラスコ1に上記化合物(7)7.150グラム(12.70ミリモル)、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロ

セン]パラジウム(II)279ミリグラム(0.38ミリモル)を入れ、アルゴン置換し、1,4-ジオキサンを40ミリリットル入れ、10分間攪拌し、トリエチルアミン5.3ミリリットル(38.20ミリモル)を更に入れ攪拌を続けた。別のフラスコ2にピナコールボラン2.440グラム(19.1ミリモル)を入れ、注意深くアルゴン置換した後、1,4-ジオキサンを40ミリリットル入れて攪拌した。このフラスコ2内の溶液をフラスコ1へゆっくりと加えていった。50℃に昇温し、36時間攪拌を続けた。室温に冷却し、水を少し加えて反応を停止した。有機層を酢酸エチルに抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥した。濾過し、有機層を減圧濃縮して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=7/1)にて精製し、目的物である上

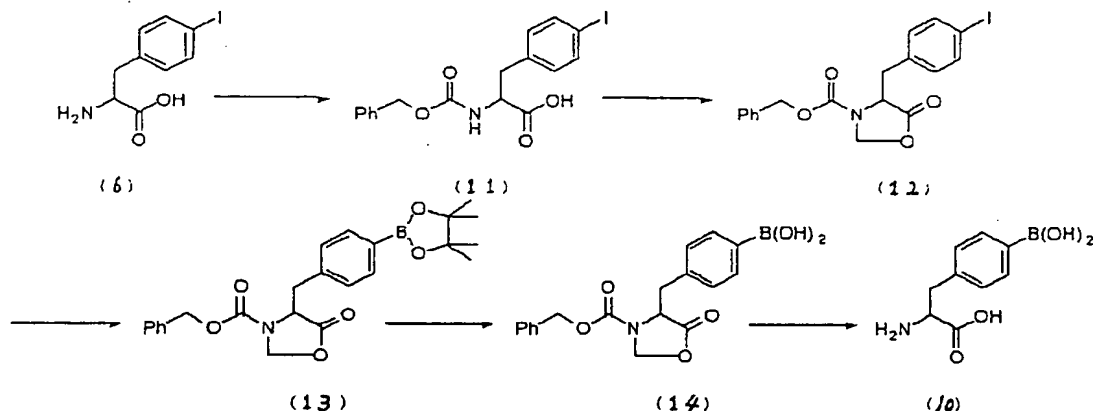
(5)

7

記化合物(8)を5.998グラム(収率84%)得た。

【0030】<実施例2(工程1)>上記化合物(8)
1.106グラム(1.97ミリモル)を50ミリリットルのアセトンで溶液にし、過ヨウ素酸ナトリウム1.264グラム(5.91ミリモル)、酢酸アンモニウム319ミリグラム(4.14ミリモル)、水50ミリリットルを加え、48時間激しく攪拌した。アセトンを減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、減圧濃縮して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/酢酸エチル/メタノール=90/6/4)にて精製し、目的物である上記化合物(9)を768ミリグラム(収率81%)得た。

【0031】<実施例2(工程2)>上記化合物(9)*



【0033】<参考例2>パラヨードフェニルアラニン
8.033グラム(27.60ミリモル)を2規定水酸化ナトリウム水溶液13.8ミリリットル(27.60ミリモル)に溶解し、0℃で溶液が均一になるまで攪拌した。ベンジルオキシカルボニルクロライド5.1ミリリットル(35.72ミリモル)、2規定水酸化ナトリウム水溶液17.9ミリリットル(35.80ミリモル)を計4回に分けて0℃に保ったまま交互に加えた。30分間0℃で攪拌した後、室温に昇温し、更に1時間攪拌した。反応溶液をエーテルで洗浄し、氷冷下1規定塩酸水溶液でpH=3まで酸性にした。酢酸エチルで抽出し、pH=4になるまで水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、有機層を減圧濃縮して得られた粗生成物をヘキサンと酢酸エチルから再結晶して目的物である上記化合物(11)を9.046グラム(収率77%)で得た。

【0034】<参考例3>上記化合物(11)6.628グラム(15.59ミリモル)をトルエン300ミリリットルに懸濁し、パラホルムアルデヒド3.12グラム、パラトルエンスルホン酸1水和物326ミリグラム(1.71ミリモル)を加え、共沸させた。3時間後、室温に冷却し、反応溶液を1規定炭酸水素ナトリウム水溶液100ミリリットルで洗浄し、続いて飽和食塩水で

8

*104.0ミリグラム(0.217ミリモル)を2ミリリットルのエタノールに溶解し、0.1ミリリットルの6規定塩酸水溶液を加えた。この溶液の入った反応フラスコ内の空気を窒素で3回置換し、60ミリグラムの20%水酸化パラジウム炭素(水分1.5%)を加えた。次にこの反応フラスコ内の窒素を水素で3回置換し、水素風船をつけて常圧下、40℃で22時間攪拌した。この反応混合物から触媒を濾過し、濾液を濃縮したところ、52.4ミリグラムのオイル状物質を得た。NMRで分析したところ、目的物である上記化合物(10)の生成を確認した。またHPLCで分析したところ、目的物である上記化合物(10)が49.4%の収率で得られた。

【0032】

【化9】

洗浄し、無水硫酸ナトリウム水溶液で乾燥した。濾過し、有機層を減圧濃縮して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、目的物である上記化合物(12)を6.583グラム(収率97%)得た。

【0035】<実施例3>フラスコ1に上記化合物(12)3.40グラム(7.78ミリモル)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)171ミリグラム(0.23ミリモル)を入れ、アルゴン置換し、1,4-ジオキサンを20ミリリットル入れ、10分間攪拌し、トリエチルアミン3.25ミリリットル(23.33ミリモル)を更に入れ攪拌を続けた。別のフラスコ2にピナコールボラン1.49グラム(11.66ミリモル)を入れ、注意深くアルゴン置換した後、1,4-ジオキサンを10ミリリットル入れて攪拌した。このフラスコ2内の溶液をフラスコ1へゆっくりと加えていった。80℃に昇温し、27時間攪拌を続けた。室温に冷却し、水を少し加えて反応を停止した。有機層を酢酸エチルに抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥した。濾過し、有機層を減圧濃縮して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、目的物である上

(6)

9

記化合物(13)を2.458グラム(収率72%)得た。

【0036】＜実施例4(工程1)＞上記化合物(13) 1.725グラム(3.94ミリモル)を50ミリリットルのアセトンで溶液にし、過ヨウ素酸ナトリウム2.53グラム(11.83ミリモル)、酢酸アンモニウム670ミリグラム(8.68ミリモル)、水40ミリリットルを加え、48時間激しく攪拌した。アセトンを減圧濃縮した後、水層を2規定水酸化ナトリウム水溶液100ミリリットルで希釈し、室温で1時間攪拌した。水層を塩化メチレンで洗い、氷冷下濃塩酸でpH=3まで酸性にした。この際生成したあめ状の固体を濾過し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/エタノール/酢酸=90/10/1)にて精製し、目的物である上記化合物(14)を1.30グラム(収率96%)得た。

【0037】＜実施例4(工程2)＞上記化合物(14) 105.5ミリグラム(0.307ミリモル)を2

10

ミリリットルのエタノールに溶解し、0.1ミリリットルの6規定塩酸水溶液を加えた。この溶液の入った反応フラスコ内の空気を窒素で3回置換し、60ミリグラムの20%水酸化パラジウム炭素(水分1.5%)を加えた。次にこの反応フラスコ内の窒素を水素で3回置換し、水素風船をつけて常圧下、40℃で22時間攪拌した。この反応混合物から触媒を濾過し、濾液を濃縮したところ、76.4ミリグラムのオイル状物質を得た。NMRで分析したところ、目的物である上記化合物(10)の生成を確認した。またHPLCで分析したところ、目的物である上記化合物(10)が68.3%の収率で得られた。

【0038】

【発明の効果】本発明によれば、保護された芳香族アミノ酸誘導体にホウ素原子を効率的に導入することができ、中性子捕捉療法で有用なパラボロノフェニルアラニンの誘導体を工業的に有用な方法製法が提供される。